

Malattia di Paget perianale: presentazione di 5 casi

A. MINICOZZI, F. LEOPARDI, C. SEGATTINI, F. PITONI, F. STECCANELLA,
G. DE MANZONI, A. IANNUCCI¹, M. GOVERNA²

RIASSUNTO: Malattia di Paget perianale: presentazione di 5 casi.

A. MINICOZZI, F. LEOPARDI, C. SEGATTINI, F. PITONI, F. STECCANELLA,
G. DE MANZONI, A. IANNUCCI, M. GOVERNA

Obiettivo. La malattia di Paget extramammaria (EMPD) è una neoplasia molto rara che frequentemente si associa a carcinomi cutanei o viscerali, sincroni o metacroni. Obiettivo dello studio è valutare retrospettivamente i risultati ottenuti in 5 casi di malattia di Paget perianale osservati e rivedere la letteratura sull'argomento.

Pazienti e metodi. Cinque pazienti con EMPD perianale sono stati trattati presso la nostra Divisione da marzo 1996 a dicembre 2006. In 3 casi la malattia era confinata entro l'epidermide, in un caso plurirecidivo era presente un'infiltrazione del derma e un paziente presentava un adenocarcinoma del retto inferiore con diffusione pagetoide. I pazienti sono stati sottoposti ad ampie exeresi perianali e ricostruzioni con graft cutanei. L'asportazione dell'adenocarcinoma del retto è stata realizzata per via transanale. In due casi è stata eseguita una sigmoidostomia di protezione per favorire la guarigione della ferita.

Risultati. Non si sono verificate complicanze postoperatorie, neanche a distanza. In due casi la malattia ha recidivato localmente, ma nessun paziente ha presentato metastasi a distanza. Quattro pazienti sono vivi e liberi da malattia, mentre un paziente con recidiva di malattia è deceduto per insufficienza cardiocircolatoria.

Discussione. L'analisi della letteratura consente un'identificazione chiara della EMPD primitiva (intraepiteliale/intradermica) e della forma associata ad adenocarcinomi anorettali, interpretata come diffusione pagetoide. Poche informazioni sono invece ricavabili nei casi in cui la malattia si presenta come adenocarcinoma degli annessi. La malattia tende a recidivare anche dopo chirurgia exeretica radicale e ha capacità metastatizzanti, anche nella forma in situ.

Conclusioni. La malattia di Paget perianale è una patologia complessa e difficile da diagnosticare. L'associazione con carcinomi sincroni o metacroni impone follow-up lunghi con controlli clinici e strumentali frequenti.

SUMMARY: Perianal Paget's disease: five cases report.

A. MINICOZZI, F. LEOPARDI, C. SEGATTINI, F. PITONI, F. STECCANELLA,
G. DE MANZONI, A. IANNUCCI, M. GOVERNA

Aim. Extramammary Paget's disease is a rare neoplastic condition, often associated with a synchronous or metachronous underlying skin or visceral malignancies. The aim of this study was to evaluate retrospectively the results we got in 5 cases of perianal Paget's disease and to revise what literature have reported about this issue.

Patients and methods. Five patients with perianal EMPD were consecutively treated in our Division between March 1996 and December 2006. In 3 cases the disease was limited to the epidermis, in one case with multiple recurrences there was dermal infiltration, and one patient had a low rectal adenocarcinoma with pagetoid phenomenon. The surgical treatment we performed in all patients was a wide perianal excision, followed by reconstruction with cutaneous grafts; the resection of rectal adenocarcinoma was carried out using the transanal approach. In two cases we performed a temporary stoma with the sigmoid colon to help the wound healing.

Results. We didn't record any complication neither postoperative nor at long time. Two patients developed a local recurrence, but none of our patients showed distant metastases. Four patients are alive and free from disease and one, who developed a multiple local recurrences, died for heart failure.

Discussion. The studies available in literature clearly distinguish between primary EMPD (intraepidermal/intradermal) and secondary disease which is associated with anorectal adenocarcinomas and is thought to be a pagetoid phenomenon, while few informations can derive from those cases in which the disease is associated with an underlying cutaneous adnexal carcinoma. Disease tend to relapse even after a radical surgery and can have metastatic spread, also in intraepidermal form.

Conclusions. Perianal EMPD is a complex disease difficult to recognize and the association with synchronous or metachronous malignancies imposes long term clinical and instrumental follow up.

KEY WORDS: Malattia di Paget extramammaria - Malattia di Paget perianale - Chirurgia.
Extramammary Paget's disease - Perianal Paget's disease - Surgery.

Introduzione

La malattia di Paget extramammaria (EMPD) è un'affezione neoplastica molto rara che colpisce più spesso il sesso femminile e la razza bianca, con massima

Ospedale Civile Maggiore, Università degli Studi di Verona
I Divisione Clinizzata di Chirurgia Generale
II Scuola di Specializzazione in Chirurgia Generale
¹ Divisione di Anatomia e Istologia Patologica
² Divisione di Chirurgia Plastica

© Copyright 2008, CIC Edizioni Internazionali, Roma

incidenza tra i 50-80 anni (1-3). Da numerosi studi risulta evidente che questa malattia ha caratteristiche eterogenee, potenzialità metastatizzanti ed è frequentemente associata a carcinomi sincroni o metacroni.

La malattia si sviluppa principalmente nelle sedi anatomiche delle ghiandole sudoripare apocrine; le localizzazioni più frequenti sono la vulva, il perineo, la regione perianale, lo scroto, il pene e l'inguine (1, 4, 5).

La malattia, con le sue variabili associazioni con altre neoplasie sincrone o metacrone, può far pensare a un complesso sindromico in cui convivono diverse condizioni anatomo-cliniche.

Questo lavoro, basato su 5 osservazioni personali, vuole essere un contributo alla conoscenza di questa malattia.

Casistica personale

Dal marzo 1996 al dicembre 2006 abbiamo trattato 5 pazienti (2 donne, 3 uomini) affetti da malattia di Paget perianale.

L'età media era 77 anni. Quattro pazienti avevano una EMPD e in un caso era presente un adenocarcinoma del retto inferiore con diffusione pagetoide. Tre pazienti sono stati sottoposti a biopsia della lesione, mentre in due non è stato necessario perché si trattava di una recidiva di malattia. Gli accertamenti eseguiti (CEA, colonscopia e TC addomino-pelvica) sono serviti ad escludere eventuali metastasi linfonodali o a distanza e carcinomi viscerali associati.

Caso n. 1

Donna di 74 anni con terza recidiva di EMPD confermata dalla revisione dei campioni istologici del tumore precedentemente asportato. La paziente era stata trattata inizialmente con 20 sedute di radioterapia e poi con escissioni locali della lesione perianale alla prima e alla seconda recidiva. La paziente lamentava prurito e dolore perianali. Clinicamente era presente in sede perianale una lesione eritematosa con aree biancastre. È stata eseguita un'ampia exeresi della lesione, con copertura del difetto con *skin graft* e sigmoidostomia di protezione. La ricanalizzazione è stata realizzata a tre mesi dall'intervento, dopo guarigione della ferita perianale.

L'istologia confermava la EMPD intraepidermica. L'immunoistochimica era: CK7+, CK20-, GCDP15+, proteina S100 - e HMB45 -. La paziente è stata sottoposta a follow-up. I controlli previsti erano biennali nei primi 3 anni (controllo clinico+CEA; controllo clinico+CEA+colonscopia) e poi annuali (controllo clinico, CEA e colonscopia) per ulteriori 7 anni. A 19 mesi dall'intervento la paziente è viva, senza recidiva di malattia. La sopravvivenza dalla prima diagnosi di EMPD risulta di 71 mesi.

Caso n. 2

Donna di 63 anni, già sottoposta a quadrantectomia della mammella sinistra per carcinoma duttale in situ cribriforme. I sintomi riferiti erano prurito e bruciore perianale. La paziente presentava una estesa lesione eritematosa, ben demarcata, a livello della cute perianale, del perineo e del grande labbro sinistro. La lesione è stata biopsiata e la paziente è stata trattata analogamente al caso precedente. L'esame istologico ha identificato una EMPD perianale intraepiteliale. L'immunoistochimica era: CK7+, CK20-, GCDP15+, proteina S100- ed EMA+. La paziente è stata sottoposta a follow-up e a 12 mesi dall'intervento è viva e libera da recidiva.

Caso n. 3

Uomo di 84 anni con lesione nell'area perianale sinistra trattata senza risultati con corticosteroidi. Viene sottoposto a biopsia che consente diagnosi di EMPD. La lesione è stata escissa chirurgicamente senza necessità di *skin graft*. Dopo 2 anni comparsa di recidiva che ha richiesto ampia exeresi perianale, sino alla mucosa rettale, con impiego di lembo dermo-epidermico della coscia per ricoprire il difetto. All'istologia la lesione risultava confinata all'epidermide e i margini erano negativi. L'immunoistochimica mostrava positività per CK20 e negatività per CK7 e GCDP15, pattern tipico delle forme di Paget associate a carcinomi, ma che può riscontrarsi anche nelle forme di Paget intraepiteliale che recidivano con maggior frequenza (6). Dopo 3 anni comparsa di seconda recidiva che ha richiesto nuovamente una ampia escissione con copertura del difetto con *skin graft*.

Il paziente ha eseguito controlli biennali e a 27 mesi è vivo e libero da recidiva. La sopravvivenza dalla prima diagnosi di EMPD risulta di 86 mesi.

Caso n. 4

Uomo di 82 anni con terza recidiva di EMPD precedentemente trattata con escissioni locali. Il paziente lamentava dolore e la lesione si presentava come un'area eritematosa e lievemente rilevata. È stato sottoposto a exeresi della lesione perianale e riparazione con lembo di avvicinamento. L'esame istologico evidenziava cellule di Paget nell'epidermide. L'immunoistochimica mostrava: CK7+, CK20+, GCDP15-, proteina S100-, HMB45-, Cam 5.2+, CEA+ e EMA+. Dopo 2 anni comparsa di quarta recidiva a localizzazione epidermica; dopo altri 2 anni la malattia recidiva con carattere invasivo e diffusione al derma. La sesta recidiva intraepidermica compariva dopo 3 anni nel solco intergluteo e veniva asportata radicalmente. Dopo 2 anni ricompariva la malattia, ma il paziente non poteva essere trattato chirurgicamente per le sue scadenti condizioni generali. Exitus dopo 5 mesi dall'ultima osservazione per insufficienza cardiocircolatoria. La sopravvivenza dalla prima diagnosi di EMPD è risultata di 14 anni.

Caso n. 5

Uomo di 81 anni con piccola lesione perianale, frequenti episodi di rettorragia e pregressa prostatectomia radicale per adenocarcinoma. È sottoposto a colonscopia, che evidenzia una lesione polipoide di 2 cm a livello del retto inferiore e la biopsia della lesione perianale. Formulata la diagnosi di adenocarcinoma del retto con diffusione pagetoide alla cute, viene proposta al paziente la resezione addominoperineale, che egli rifiuta. Si procede quindi ad escisione locale transanale della lesione del retto ed exeresi ampia della lesione cutanea. L'esame istologico confermava trattarsi di un adenocarcinoma del retto T2, moderatamente differenziato, con diffusione pagetoide alla cute perianale. Le stesse cellule pagetoidi erano rinvenibili nella lesione cutanea e nell'adenocarcinoma. L'immunoistochimica era: CK7-, CK20+, GCDP15-, CEA+, EMA+ e HMB45-. Il paziente si è sottoposto regolarmente a controlli biennali (controllo clinico, CEA ed ecografia addominale; controllo clinico, CEA, colonscopia e TC toraco-addominale) ed è vivo e libero da EMPD a 29 mesi dall'intervento.

Discussione

Patologia e clinica

La EMPD ha un picco di incidenza tra i 50 e 70 anni: nel 90% dei casi colpisce infatti pazienti di età superiore ai 50 anni, più frequentemente di sesso femminile (1-3, 5). La malattia di Paget perianale rappresen-

ta il 20% dei casi di Paget extramammario, meno dell'1% delle malattie dell'ano e il 6.5% di tutti i casi di malattia di Paget (4, 5). La revisione della letteratura dal 1990 al 2007 ha evidenziato 188 casi di malattia di Paget perianale. Nel 57% casi la malattia era primitiva o cutanea (5, 6-22), nel 10.6% l'EMPD era associata a neoplasie sincrone o metacrone (5, 6, 11, 12), nell'1% era associata ad adenocarcinoma degli annessi cutanei (11, 20), nel 28.2% vi era una diffusione pagetoide di un carcinoma anorettale (5-7, 9, 11, 13, 22, 23-32) e nel 3.2% (6 casi) non era specificato se l'associazione della malattia era con un carcinoma sincrono del retto o un adenocarcinoma degli annessi (22). In Tabella 1 sono riportati i casi di EMPD primitiva e le diverse associazioni neoplastiche.

La EMPD primitiva, non associata a carcinomi anorettali, si può localizzare in uno o più quadranti dell'area perianale, può essere estesa in modo circonferenziale attorno all'ano, può coinvolgere il perineo, può raggiungere il canale anale e il retto o gli organi genitali. Sarmiento (5) identifica tre localizzazioni anatomiche nelle quali può svilupparsi il Paget perianale: la linea pettinata, il margine anale e l'area perianale.

Le lesioni cutanee intraepidermiche possono rimanere asintomatiche per lungo tempo o possono sanguinare e dare sintomi soggettivi di prurito, bruciore e dolore perianali. Le forme invasive o associate ad adenocarcinomi degli annessi cutanei possono presentarsi come lesioni eritematose ampie, come erosioni e ulcerazioni cutanee, noduli o vegetazioni fortemente sintomatiche, associate spesso a linfadenopatia inguinale mono- o bilaterale. Il fenomeno pagetoide, associato e secondario a carcinomi del retto e dell'ano, ha un decorso clinico che è condizionato dalla biologia e dallo stadio della neoplasia primitiva. Talvolta sono presenti solo i sintomi di un tumore del canale anale e/o del retto e la diagnosi di EMPD perianale deriva esclusivamente dall'esame istologico della cute asportata con il retto (27).

Per la varietà delle manifestazioni cutanee e la aspecificità dei sintomi, la malattia viene spesso trattata per lungo tempo con antifungini e corticosteroidi locali e il ritardo diagnostico risulta in media di tre anni (4, 18). La diagnosi della malattia è esclusivamente istologica, ma alcune procedure diagnostiche (dosaggio CEA, colonscopia, TC addomino-pelvica) devono essere eseguite per escludere la presenza di neoplasie coloretali sincrone e/o metastasi linfonodali e d'organo.

La EMPD è una malattia che si associa ad alte percentuali di recidiva anche dopo trattamento chirurgico radicale e con margini di resezione liberi da malattia. La malattia può recidivare più volte nello stesso paziente e le recidive possono talvolta ricomparire con carattere invasivo (11,15, osservazione personale), con me-

tastasi (9) o può associarsi ad un adenocarcinoma anorettale (5, 6, 11, 31).

Le metastasi linfonodali da EMPD coinvolgono più spesso i linfonodi inguinali, perirettali, retroperitoneali, iliaci e paraortici (6, 9, 11, 13, 22, 25). Le metastasi a distanza interessano principalmente il fegato, le ossa, i polmoni e il surrene (6, 11, 13, 22, 25, 31). In un paziente con EMPD perianale intradermica, trattato 14 anni prima per un adenocarcinoma del retto, sono state riferite metastasi cutanee addominale e femorale (30). Anche in caso di malattia confinata entro l'epidermide sono riferite metastasi linfonodali o d'organo (8, 10).

Il segno distintivo della malattia primitiva è la classica cellula di Paget, che presenta citoplasma chiaro e nuclei pleomorfici contenenti prominenti nucleoli e che risulta anche il tipo prevalente nelle forme miste (6, 17). Le cellule possono ritrovarsi singole o riunite in piccoli cluster nei diversi strati dell'epidermide e in quelli sottostanti e possono formare strutture ghiandolari incomplete (6).

Si ritiene che la EMPD origini dalle cellule germinative dello strato basale dell'epidermide o, secondo un'altra ipotesi, dalle cellule costitutive delle ghiandole sudoripare apocrine (32, 33). Gli studi immunoistochimici hanno evidenziato che la EMPD primitiva ha cellule di Paget a differenziazione ghiandolare sudoripara CK20-/GCDFP15+, ma l'immunofenotipo può risultare anche CK20+/GCDFP15- nelle forme plurirecidue (6, osservazione personale).

Nel fenomeno pagetoide associato a carcinomi anorettali le cellule prevalenti sono del tipo *signet-ring* (6, 9) e talvolta sono presenti cellule classiche con microvilli protrudenti (23, 32). Le cellule il più delle volte si organizzano a formare strutture ghiandolari di tipo intestinale (6, 23, 24, 26), con necrosi intraluminare (6), o strutture papillari (23).

Le cellule pagetoidi hanno una differenziazione endodermica CK20+/GCDFP15- (6, 23, 26, 32). Il fenomeno pagetoide coinvolge sempre l'epidermide della cute perianale e più spesso gli strati basale e parabasale (24, 28, 29), raramente quello spinoso (29). Il fenomeno pagetoide è considerato come espressione di una diffusione intraepidermica di un carcinoma anorettale: le cellule dell'adenocarcinoma presenterebbero capacità epidermotrofiche e migrerebbero dalla loro sede di insorgenza alla cute (potenzialità metastatizzante epidermotrofica) (9, 32).

In sintesi la malattia di Paget può essere distinta, sul piano clinico, epidemiologico, istologico e della biologia molecolare, in tre forme comunque non rigorosamente omogenee: EMPD primitiva; EMPD associata ad adenocarcinomi degli annessi cutanei; carcinomi anorettali con diffusione pagetoide. La stadiazione di Shutze tiene conto principalmente delle associazioni

TABELLA 1 - EMPD PRIMITIVA E ASSOCIAZIONI NEOPLASTICHE. REVISIONE DELLA LETTERATURA.

NEOPLASIE ASSOCIATE		
EMPD PRIMITIVA NON ASSOCIATA A NEOPLASIE (107 casi)	Nessuna	
EMPD+NEOPLASIE (20 casi)	SINCRONE	Adenocarcinoma sigma (2), adenocarcinoma prostata (2), carcinoma basale cute (1), carcinoma indifferenziato cute (1)
	PREGRESSE	Adenocarcinoma anorettale (2), adenocarcinoma prostata (1).
	SUCCESSIVE A DIAGNOSI DI EMPD	Adenocarcinoma anorettale (3), ca squamoso anorettale (1), ca canale anale NS (1), Adenocarcinoma prostata (1), carcinoma esofago (1), carcinoma polmone (1), tumore pleomorfico cute (1) adenoca canale anale+ ca mammella (1) leucemia acuta (1)
FENOMENO PAGETOIDE Neoplasie anorettali con diffusione pagetoide (53 casi)	SINCRONO	Adenocarcinoma (41), ca adenosquamoso (2), Ca neuroendocrino (1), carcinoma NS (2), adenoma retto+ca squamoso ano (1); ca in situ canale anale+ probabile adenoca annessi (1)
	SUCCESSIVO A DIAGNOSI DI EMPD (con recidiva di EMPD)	Adenocarcinoma (2), ca squamoso (1) adenoca canale anale+ca in situ retto(1)
	SUCCESSIVO A DIAGNOSI DI EMPD (senza recidiva di EMPD)	Adenocarcinoma (1)
EMPD associata ad ADENOCARCINOMI ANNESSIALI	2	

neoplastiche e non identifica nella forma cutanea i gradi progressivi di diffusione neoplastica (19). La stadiazione di Tsutsumida (34) si limita esclusivamente alla EMPD primitiva e distingue: forme in situ o intraepiteliali, con microinvasione del derma papillare, con invasione del derma reticolare e/o con estensione al sottocute.

Il problema più rilevante della stadiazione è lo stadio di carcinoma in situ. Tale stadio, dalla revisione della letteratura, risulta avere più spesso il comporta-

mento di un tumore precoce che può recidivare, ma talora di un carcinoma invasivo con metastasi linfonodali o a distanza.

Terapia

Il trattamento di scelta del Paget extramammario è l'escissione chirurgica ampia, sia in superficie che in profondità, in modo da eradicare l'intera massa tumorale. Le lesioni che insorgono in sede perianale sono difficili da trattare chirurgicamente perché sono spesso

circonferenziali ed estese sino all'interno del canale anale e/o a livello genitale.

Nei casi in cui si proceda ad ampia exeresi ed eventuale impiego di lembi cutanei, muscolocutanei o *graft* di cute (12, 16, 21) può essere indicata la deviazione delle feci attraverso una colostomia temporanea per consentire una più rapida guarigione della ferita. Nei casi in cui si associ un carcinoma avanzato del canale anale o del retto inferiore è indicato il trattamento standard di queste neoplasie, mentre nei casi di carcinoma precoce possono essere eseguite l'escissione locale transanale e l'exeresi della lesione cutanea.

Le percentuali di recidiva dell'EMPD, riportate nelle diverse casistiche, variano dal 33% al 60% (5, 7, 11, 20) e conseguono principalmente da escissioni incomplete. Per tale motivo è più sicura un'escissione chirurgica a 1 cm dal margine della lesione o meglio, soprattutto nei casi in cui i margini siano poco definiti, a 2 cm (35). Diversi Autori eseguono la tecnica proposta da Mohs (36), la cosiddetta *Mohs Micrographic Surgery* (MMS), che prevede l'esecuzione di multiple biopsie della lesione, prima dell'exeresi, per valutare l'estensione della malattia e guidare correttamente l'estensione dell'escissione; altri propongono anche l'esame istologico estemporaneo dei margini (14). Con tali accorgimenti le recidive si sono ridotte all'8-26%, come riferito da alcuni Autori (14, 37).

Nei casi di metastasi linfonodali, rilevate clinicamente o dopo biopsia, è sempre indicata la linfadenectomia; se dopo escissione chirurgica la lesione risulta un carcinoma in situ o è presente una microinvasione del derma papillare, non è necessaria la dissezione linfonodale mentre, se la lesione invade il derma reticolare o il tessuto sottocutaneo, la linfadenectomia è raccomandata (34).

Le altre modalità terapeutiche proposte per la EMPD non hanno dimostrato risultati superiori alla chirurgia e sono indicate nel trattamento delle recidive in alcuni casi o vengono impiegate come trattamenti

adiuvanti. La radioterapia può essere proposta come trattamento primario nei pazienti inoperabili, in alternativa alla chirurgia nelle recidive dopo exeresi chirurgica, quando l'intervento è mutilante, in caso di adenocarcinoma associato (22) e come terapia adiuvante dopo escissione primaria. La chemioterapia sistemica è proposta quando sono presenti controindicazioni alla chirurgia e nei casi avanzati di malattia o anche per ridurre il volume tumorale in previsione di un intervento chirurgico (10, 38).

Altri trattamenti riferiti in letteratura sono: fototerapia dinamica con impiego di acido 5-aminolevulinico topico (ALA) o protoporfirina sistemica, laserterapia, applicazione locale di 5-fluoruracile, bleomicina o imiquimod, somministrazione intralesionale di interferone e anti-androgeni nelle forme metastatiche (4, 39, 40).

Conclusioni

Nonostante siano passati oltre 100 anni dalla sua scoperta, la EMPD presenta ancora elementi da chiarire per quanto riguarda caratteristiche cliniche, istopatologiche, immunoistochimiche, frequenza e associazione con carcinomi sincroni o metacroni.

La revisione della letteratura ci ha fornito molte informazioni utili per la pratica clinica e chirurgica. In particolare, le lesioni cutanee che non regrediscono con terapie locali e persistono per lungo tempo devono essere sottoposte a biopsia diagnostica. Se confermata istologicamente l'exeresi chirurgica della lesione deve essere estesa.

Sono necessarie alcune indagini strumentali per escludere metastasi di malattia, anche nei casi in cui la lesione sia intraepiteliale, e l'associazione di carcinomi anorettali e di altri organi.

I pazienti affetti dalla malattia devono essere sottoposti ad un attento e lungo follow-up.

Bibliografia

1. Chandra JJ. Extramammary Paget's disease: prognosis and relationship to internal malignancy. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:1009-1014.
2. Shepherd V, Davidson EJ, Davies-Humphreys J. Extramammary Paget's disease. *BJOG* 2005;112(3):273-279.
3. Appert DL, Otley CC, Phillips PK, Roenigk RK. Role of multiple scouting biopsies before Mohs micrographic surgery for extramammary Paget's disease. *Dermatol Surg* 2005;31(11 Pt 1):1417-22.
4. Kanitakis J. Mammary and extramammary Paget's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21(5):581-90. Review.
5. Sarmiento JM, Wolff BG, Burgart LJ, Frizelle FA, Ilstrup DM. Paget's disease of the perianal region—an aggressive disease? *Dis Colon Rectum* 1997;40(10):1187-94.
6. Goldblum JR, Hart WR. Perianal Paget's disease: a histologic and immunohistochemical study of 11 cases with and without associated rectal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998;22(2):170-9.
7. McCarter MD, Quan SH, Busam K, Paty PP, Wong D, Guillem JG. Long-term outcome of perianal Paget's disease. *Dis Colon Rectum* 2003;46(5):612-6.
8. Khoubi B, Schofield A, Leslie M, Slevin ML, Talbot IC, Northover JM. Metastatic in-situ perianal Paget's disease. *J R Soc Med* 2001;94(3):137-8.

9. Nowak MA, Guerriere-Kovach P, Pathan A, Campbell TE, Deppisch LM. Perianal Paget's disease: distinguishing primary and secondary lesions using immunohistochemical studies including gross cystic disease fluid protein-15 and cytokeratin 20 expression. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122(12):1077-81. Review.
10. Mochitomi Y, Sakamoto R, Gushi A, Hashiguchi T, Mera K, Matsushita S, Nishi M, Kanzaki T, Kanekura T. Extramammary Paget's disease/carcinoma successfully treated with a combination chemotherapy: report of two cases. *J Dermatol* 2005;32(8):632-7.
11. Marchesa P, Fazio VW, Oliart S, Goldblum JR, Lavery IC, Milson JW. Long-term outcome of patients with perianal Paget's disease. *Ann Surg Oncol* 1997;4(6):475-80.
12. Hassan I, Horgan AF, Nivatvongs S. V-Y island flaps for repair of large perianal defects. *Am J Surg* 2001;181(4):363-5.
13. Goldman S, Ihre T, Lagerstedt U, Svensson C. Perianal Paget's disease: report of five cases. *Int J Colorectal Dis* 1992;7(3):167-9.
14. Hendi A, Brodland DG, Zitelli JA. Extramammary Paget's disease: surgical treatment with Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(5):767-73.
15. Vereecken P, Awada A, Ghanem G, da Costa CM, Larsimont D, Simoens C, da Costa PM, Hendlisz A. A therapeutic approach to perianal extramammary Paget's disease: Topical imiquimod can be useful to prevent or defer surgery. *Med Sci Mon* 2007;13(6):CS75-77.
16. Fujii M, Terashi H, Hashikawa K, Tahara S. Functional reconstruction of large anogenital defects with bilateral V-Y advancement posterior thigh fasciocutaneous flaps. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2007; 2. [Epub ahead of print]
17. Delaunoy T, Neczyporenko F, Duttman R, Deprez C, da Costa PM, de Koster E. Perianal Paget's disease: case report and review of the literature. *Acta Gastroenterol Belg* 2004;67(2):228-31. Review.
18. Tulchinsky H, Zmora O, Brazowski E, Goldman G, Rabau M. Extramammary Paget's disease of the perianal region. *Colorectal Dis* 2004;6(3):206-9.
19. Shutze WP, Gleysteen JJ. Perianal Paget's disease. Classification and review of management: report of two cases. *Dis Colon Rectum* 1990;33(6):502-7. Review.
20. Zollo JD, Zeitouni NC. The Roswell Park Cancer Institute experience with extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol* 2000;142(1):59-65.
21. Sasaki K, Nozaki M, Kikuchi Y, Yamaki T, Soejima K. Reconstruction of perianal skin defect using a V-Y advancement of bilateral gluteus maximus musculocutaneous flaps: reconstruction considering anal cleft and anal function. *Br J Plast Surg* 1999;52(6):471-5.
22. Besa P, Rich TA, Delclos L, Edwards CL, Ota DM, Wharton JT. Extramammary Paget's disease of the perineal skin: role of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24(1):73-8.
23. Haga R, Suzuki H. Rectal carcinoma associated with pagetoid phenomenon. *Eur J Dermatol* 2003;13(1):93-4.
24. Makinen JM, Makinen MJ, Karttunen TJ. Serrated adenocarcinoma of the rectum associated with perianal Paget's disease: a case report. *Histopathology* 2002;41(2):177-9.
25. Lertprasertsuke N, Tsutsumi Y. Latent perianal Paget's disease associated with mucin-producing rectal adenocarcinoma. Report of two cases. *Acta Pathol Jpn* 1991;41(5):386-93.
26. Suenaga M, Oya M, Ueno M, Yamamoto J, Yamaguchi T, Mizunuma N, Hatake K, Kato Y, Muto T. Anal canal carcinoma with Pagetoid spread: report of a case. *Surg Today* 2006;36(7):666-9.
27. de la Portilla F, de la Rosa A, Bejarano D, Conde J. Perianal Paget's disease associated with rectal carcinoma: a rare report. *Int J Colorectal Dis*. 2005;20(2):199-200. Epub 2004 Sep 22.
28. Ikoma A, Kubo H, Ohno T, Tanaka K, Yoshida A, Taira A. Perianal extramammary Paget's disease associated with primary proctitis plastica of the rectum: report of a case. *Surg Today*. 1996;26(9):711-4.
29. Miller LR, McCunniff AJ, Randall ME. An immunohistochemical study of perianal Paget's disease. Possible origins and clinical implications. *Cancer* 1992;15(69(8)):2166-71.
30. Koashi Y, Kitajima S, Schwartz RA, Tsuji T. Perianal Paget's disease years after rectal adenocarcinoma removal. *Dermatol Surg* 1997;23(11):1032-4.
31. Bouzourene H, Saraga E. Perianal Paget's disease associated with anal canal adenocarcinoma and rectal villous adenoma. *Histopathology* 1997;31(4):384-5.
32. Sasaki M, Terada T, Nakanuma Y, Kono N, Kasahara Y, Watanabe K. Anorectal mucinous adenocarcinoma associated with latent perianal Paget's disease. *Am J Gastroenterol*. 1990; 85(2):199-202. Review.
33. Crowson AN, Magro CM, Mihm MC. Malignant adnexal neoplasms. *Modern Pathology* 2006;19, S93- S126.
34. Tsutsumida A, Yamamoto Y, Minakawa H, Yoshida T, Kokubu I, Sugihara T. Indications for lymph node dissection in the treatment of extramammary Paget's disease. *Dermatol Surg* 2003;29(1):21-4.
35. Murata Y, Kumano K. Extramammary Paget's disease of the genitalia with clinically clear margins can be adequately resected with 1 cm margin. *Eur J Dermatol* 2005;15(3):168-70.
36. Mohs FE, Blanchard L. Microscopically controlled surgery for extramammary Paget's disease. *Arch Dermatol* 1979; 115. 706-708.
37. O'Connor WJ, Lim KK, Zalla MJ, Gagnot M, Otley CC, Nguyen TH, Roenigk RK. Comparison of Mohs micrographic surgery and wide excision for extramammary Paget's disease. *Dermatol Surg* 2003;29(7):723-7.
38. Fujisawa Y, Umebayashi Y, Otsuka F. Metastatic extramammary Paget's disease successfully controlled with tumour dormancy therapy using docetaxel. *Br J Dermatol* 2006;154(2):375-6.
39. Shieh S, Dee AS, Cheney RT, Frawley NP, Zeitouni NC, Osseoff AR. Photodynamic therapy for the treatment of extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol* 2002;146(6):1000-5.
40. Yoneyama K, Kamada M, Kinoshita K et al. Androgen-deprivation regimen for multiple bone metastases of extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol* 2005; 143: 853-855.